

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 834 825 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
08.04.1998 Patentblatt 1998/15

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: G06F 19/00, A61B 5/00

(21) Anmeldenummer: 97250234.8

(22) Anmeldetag: 11.08.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

Benannte Erreichungsstaaten:

AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 27.08.1996 DE 19634577

(71) Anmelder:

- Salzsieder, Eckhard, Dr.  
17495 Karlsburg (DE)
- Rutscher, Alexander, Dipl.-Ing.  
17495 Züssow (DE)

(72) Erfinder:

- Salzsieder, Eckhard, Dr.  
17495 Karlsburg (DE)
- Rutscher, Alexander, Dipl.-Ing.  
17495 Züssow (DE)

(74) Vertreter:

Meyerhöfer, Dietmar, Dipl.-Ing.  
Patentanwalt,  
Rudolf-Petershagen-Allee 12  
17489 Greifswald (DE)

(54) Verfahren und Anordnung zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsresorption

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsresorption und findet in der rechnergestützten Medizintechnik für Gesundheitspflege Anwendung. Verfahren und Anordnung liefern aus Therapieregimen und dazugehörigen gemessenen Blutzuckerwerten Daten über einen charakteristischen kontinuierlichen Blutzuckerkonzentrationsverlauf innerhalb eines definierten Zeitraums, vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden, mit den dazugehörigen kontinuierlichen Wirkprofilen des subkutan applizierten Insulins und der aufgenommenen Nahrung auf den Basis eines mathematischen Modells des Glukose-Insulin-Stoffwechsels, welches bereits durch ein Differentialgleichungssystem 4.

Ordnung beschrieben ist. Nach Anwendung dieses Verfahrens und der Mikrorechneranordnung gem. Fig. 1 stehen diese Profile als quasi kontinuierliche Zeitverläufe in Form einer Gesamtgrafik zur Verfügung.

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß zunächst aus der Vielzahl vorhandener Blutzucker-selbstkontrolldaten eines Diabetikers durch einen Suchalgorithmus ein für seine Stoffwechselsituation charakteristisches Therapieregime mit den dazugehörigen Blutzuckerwerten selektiert wird. Aus diesen Informationen lassen sich individualspezifisch die Werte der Parameter des Modells des Glukose-Insulin-Stoffwechsels als Koeffizienten des Differentialgleichungssystems durch ein Identifikationssystem

bestimmen. Mit diesen individuellen Modellparameterwerten sowie Standardwirkprofilen Insulin und Nahrung findet dann für das zuvor ermittelte Therapieregime die modellgestützte Berechnung des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes statt. Anschließend wird der gemessene und der durch das Modell simulierte Blutzuckerkonzentrationsverlauf verglichen. In Abhängigkeit vom Ausgang dieses Vergleiches werden die Wirkprofile für Insulin und Nahrung neu bestimmt und danach für eine modellgestützte Berechnung des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes benutzt. Dieser iterative Prozeß findet seine Beendigung in der Erfüllung der gewählten Abbruchbedingungen. Im Ergebnis liegen dann individualspezifische Profile der Blutzuckerkonzentration sowie der Wirkung von Insulin und Nahrung vorzugsweise für einen Zeitraum von 24 Stunden vor.

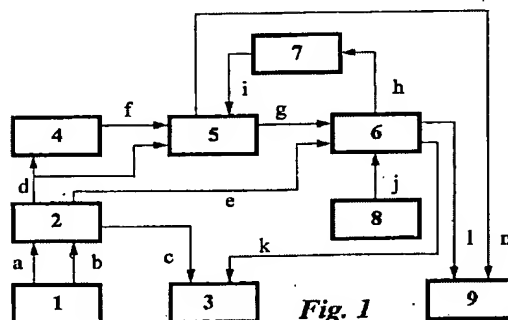


Fig. 1

EP 0 834 825 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung der individualspezifischen Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsresorption und findet in der rechnergestützten Medizintechnik für die Gesundheitspflege Anwendung.

Es ist bekannt, daß die aktuelle Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Menschen, die an insulinabhängigen Diabetes mellitus erkrankt sind, maßgeblich von einer guten Stoffwechselführung abhängen. Deshalb werden ständig verbesserte technische Modelle zur intensivierten Insulintherapie angestrebt. Diese beinhalten in der Regel Blutzuckerselbstkontrollen und führen somit zu einem verstärkten Einfluß des an Diabetes mellitus erkrankten Menschen auf sein eigenes Behandlungsergebnis.

Die Kenntnis über die Wechselwirkungen zwischen subkutan applizierten Insulin und aufgenommener Nahrung sind hierbei unerlässlich. Eintritt der Wirkung, Zeitpunkt des Wirkmaximas und Wirkdauer in Abhängigkeit von den verabfolgten Insulineinheiten bzw. den Proteineinheiten der Nahrung sind Beispiele von Faktoren, die die Dynamik und den Verlauf des täglichen Blutzuckerkonzentrationsverlaufes mitbestimmen.

Bisher konnte nach Horvorka, K.: Functional Insulin Treatment, principles, Teaching Approach and Practice, Springer-Verlag 1989, das Problem der zeit- und situationsgerechten Zuordnungen nur durch langwieriges Ausprobieren verschiedener therapeutischer Maßnahmen durch den an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, unterstützt durch allgemeingültige Aussagen, z.B. in Form von Faustregeln oder einfacher Algorithmen, gelöst werden.

Durch Berger, M. et al.: Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection, Diabetes Care, Vol. 12, No. 10, Nov./Dec. 1989, ist bereits ein rechnergestütztes Modell zur Bestimmung von Insulin- und Glukose-Profilen beschrieben worden.

Allen diesen Verfahren ist gemeinsam, daß ihre Aussagen nicht auf einen gegebenen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen zugeschnitten und somit die individualspezifischen Wechselwirkungen von Insulin und Nahrung nicht ausreichend erfaßt sind. Somit ist das Erfordernis einer individuellen Beschreibung des Einflusses von therapeutischen Maßnahmen auf den Blutzuckerkonzentrationsverlauf nicht gegeben.

Die Anwendung verschiedenster mathematischer Modellansätze des Glukose-Insulin-Stoffwechsels in Form von Differentialgleichungssystemen oder mit Mitteln der künstlichen Intelligenz, wie z.B. neuronalen oder kausal probabilistischen Netzwerken, sollten in jüngster Zeit zur Lösung des Problems beitragen, so beschrieben von Ruggiero, C. et al.: A qualitative model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control, in Computer Methods and Programs in Biomedicine, 40 (1993) 117-130 und durch Lehmann, E.D. et al: Combining rule-based reasoning and mathematical modelling in diabetes care, in Artificial Intelligence in Medicine 6 (1994) 137-160 und andere.

Die Mängel dieser derzeitigen Entwicklungen liegen zum einen in der Komplexität dieser Modelle, die einen hohen Bedarf an technischen Hilfsmitteln wie Computerkapazität nach sich ziehen und zum anderen an den Schwierigkeiten einer individuellen Anpassung dieser Modelle an den jeweiligen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen.

Die Aufgabe dieser Erfindung besteht deshalb darin, in einem einfach zu handhabbaren Verfahren und einer Anordnung die Bestimmung von individualspezifischen Tagesprofilen der Blutzuckerkonzentration und den zugeordneten Profilen der Wirkung von therapeutisch appliziertem Insulin und aufgenommener Nahrung zu ermöglichen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsaufnahme besteht darin, daß unter Anwendung des bekannten mathematischen Modells des physiologischen Glukose-Insulin-Stoffwechsel-Systems mit dem Zeitverlauf der Blutzuckerkonzentration

$$\dot{x} = u + G_{\text{exg}},$$

der endogenen Glukosebilanzgröße

$$\dot{u} = -(b_1 + b_2) u - b_3 y + b_1 (b_0 - G_{\text{exg}})$$

und der Insulinkonzentration

$$\dot{y} = -k_1 y + I_{\text{exg}}$$

zur Simulation des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes aus einer Vielzahl vorhandener Blutzuckerselbstkontrolldaten eines an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, bestehend aus Zeitpunkt, Menge und Art der Insulinverabfolgung, Zeitpunkt und Menge der Nahrungsaufnahme und vorzugsweise mehr als vier diskreten Blutzuckerkonzentrationswer-

ten innerhalb mindestens eines Tagesablaufes, mittels eines Suchalgorithmus ein für seine Stoffwechselsituation charakteristisches Therapieregime, welche der an Diabetes mellitus erkrankte Mensch in dieser Zeitphase angewendet hat, mit den dazugehörigen Blutzuckerwerten automatisch selektiert wird, daß aus dem selektierten charakteristischen Therapieregime mittels eines Identifikationsgleichungssystems

$$b_1 = \text{BMI} \cdot \text{ID}_{\text{Basal}} / \text{ID}_{\text{Nahrung}} \cdot \text{GD} \\ = \text{Verstärkungsfaktor für insulinunabhängigen Glukoseumsatz}$$

$$b_3 = b_2 \cdot k_1 \cdot \text{GD} / \text{ID}_{\text{Nahrung}} \\ = \text{Insulin-Glukose-Wirkfaktor}$$

$$b_0 = \text{ID}_{\text{Basal}} \cdot b_3 / b_1 / k_1 \\ = \text{endogene Glukoseproduktion}$$

mit

BMI = Body Mass Index

ID<sub>Basal</sub> = Basalbedarf an Insulin

ID<sub>Nahrung</sub> = Bedarf an Insulin zur Kompensation der Nahrung

GD = aufgenommene Nahrung

und der Zeitkonstante  $k_1$  des Insulinsubsystems und der Zeitkonstante  $b_1 + b_2$  des Glukosesubsystems, vorzugsweise die Standardparameter  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $k_1$  des Glukose / Insulin-Stoffwechsel-Modells, berechnet werden und danach mit diesen ermittelten Modellparametern auf der Grundlage des gleichen Modells eine Simulation des Blutzuckerkonzentrationsverlaufs des Tagesprofils mit Standardprofil von Insulinwirkung und Nahrungsresorption erfolgt, daß der gemessene und simulierte Blutzuckerkonzentrationsverlauf verglichen wird, daß in Abhängigkeit vom Ergebnis des Vergleichs dieser beiden Blutzuckerkonzentrationsverläufe die Wirkprofile für Insulin und Nahrung iterativ angepaßt werden und danach als Eingangsgrößen für eine modellgestützte Simulation des individualspezifischen Blutzuckerkonzentrationsverlaufes dienen und daß der endgültige Blutzuckerkonzentrationsverlauf gefunden ist, wenn die vorgegebenen Abbruchbedingungen erfüllt sind.

Die erfindungsgemäße Anordnung zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsaufnahme ist darin beschrieben, daß zuerst aus der Vielzahl vorher bestimmten Blutzuckerselbstkontrolldaten, erfaßt im täglichen Therapieregime des jeweiligen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, welches aus den Zeitpunkten der Insulininjektionen, der verabfolgten Insulinmengen und Insulinformulation, den Zeitpunkten der Nahrungsaufnahme und deren Menge, und dazugehörigen einzelnen Blutzuckerkonzentrationswerten besteht, mittels eines Datenaufbereitungs-Moduls, dem ein Input-Modul vorgeschaltet ist, ein für seine Stoffwechselsituation charakteristisches Therapieregime mit den dazugehörigen Blutzuckerwerten bestimmt wird.

Das Input-Modul stellt die Schnittstelle zwischen den erhobenen Selbstkontrolldaten des Menschen und der erfindungsgemäßen Anordnung dar. Die Blutzuckerselbstkontrolldaten werden dazu vorzugsweise durch Auslesen aus kommerziell erhältlichen elektronischen Datenmanagementgeräten bereitgestellt. Anschließend werden diese Informationen in einem Datenaufbereitungs-Modul klassifiziert, wobei das nach einem erfindungsgemäßen Auswertalgorithmus gefundene Therapieregime als charakteristisch für den ausgewählten Zeitabschnitt betrachtet wird. Die Güte dieses charakteristischen Therapieregimes mit den dazugehörigen Blutzuckerselbstkontrollwerten wird durch ein Güte-Modul anhand von Maßzahlen der deskriptiven Statistik beschrieben. Ausgehend von diesem charakteristischen Therapieregime einschließlich der dazugehörigen Blutzuckerkonzentrationswerte erfolgt in einem Modellparameterschätz-Modul eine Schätzung der Modellparameterwerte auf der Grundlage des erfindungsgemäßen Identifikationsgleichungssystems. Diese stellen neben dem Ausgang des Datenaufbereitungs-Moduls den zweiten Eingang für ein nachgeschaltetes Simulations-Modul dar. In diesem Simulations-Modul erfolgt die modellgestützte Berechnung des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes für das charakteristische Therapieregime unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Modellparameter. Der Ausgang des Simulations-Moduls ist mit dem ersten Eingang eines Komparator-Moduls verknüpft. Der zweite Eingang des Komparator-Moduls liegt auf dem Ausgang des Datenaufbereitungs-Moduls. Im Komparator-Modul werden der gemessene und der simulierte Blutzuckerkonzentrationsverlauf verglichen. In Abhängigkeit vom Ergebnis des Vergleichs werden in einem nachgeschalteten Modelleingangsprofil-Modul die Wirkprofile, ausgehend von Standardprofilen, für Insulin und Nahrung bestimmt und erneut im Simulations-Modul für die Berechnung des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes benutzt. Ein Abbruch-Modul steuert hierbei das Komparator-Modul entsprechend der minimalen Restquadratsumme zwischen dem gemessenen und dem simulierten Blutzuckerkonzentrationsverlauf. Anschließend stehen die so ermittelten 24-Stunden-Profile der Blutzuckerkonzentration und Wirkprofile

für Insulin und Nahrung in Form einer Grafik für das individualspezifische Therapieregime in einem Output-Modul zur Verfügung. Eine Bewertung erfolgt im Güte-Modul wiederum durch deskriptive Statistik.

Durch diese Erfindung ist es möglich, über den Weg der Bestimmung eines für den an Diabetes mellitus erkrankten Menschen charakteristischen Tagesprofils der Blutzuckerkonzentration mit den dazugehörigen Profilen der Wirkung von Insulin und Nahrung, die Wechselwirkungen zwischen den therapeutischen Einflußgrößen Insulin und Nahrung hinreichend genau zu beschreiben. Dabei finden die in der Vergangenheit dazu notwendigen klinischen Tests, die eine große Belastung für den Patienten darstellen, keine Anwendung mehr. Diese Erfindung ist hervorragend geeignet, in rechnergestützten Lern- und Trainingsprogrammen integriert zu werden und läßt aufgrund der einfachen Handhabung eine breite Anwendung in der Betreuung der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen erwarten.

Bei den rechnergestützten Lern- und Trainingsprogrammen handelt es sich um eine neuartige, interaktive Schulungsstrategie, die sowohl den Patienten bei der Aneignung von Kenntnissen für die tägliche Stoffwechselführung hilfreich ist, als auch die kompetente Beratung durch Ärzte und weitere an der Betreuung teilhabende Berufsgruppen unterstützt. Die bisher in solchen Programmen allgemeingültigen Aussagen werden auf der Grundlage einfach zugänglicher, im Behandlungsprozeß standardmäßig anfallender Informationen nunmehr auf den gegebenen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen zugeschnitten, was den Lern- und Trainingseffekt verbessert.

Nachstehend soll die Erfindung an einem Ausführungsbeispiel anhand von Zeichnungen mit

Fig. 1 Anordnung zur Bestimmung der individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsresorption

Fig. 2 Grafische Darstellung des Tagesprofils der Blutzuckerkonzentration und den dazugehörigen Wirkprofilen von Insulin und Nahrung

näher erläutert werden.

Die erfindungsgemäße Anordnung besteht aus einem Mikrorechner, an dessen Eingangsschnittstelle für die Daten aus dem Datenmanagementsystem, aus Selbstkontrolltagebüchern und etc. das mit dem Input-Modul 1 vorgeschaltete Datenaufbereitungs-Modul 2 angeordnet ist, an dessen ersten Eingang a die Information über das tägliche Therapieregime und dessen zweiten Eingang b die Information Blutzuckerkonzentrationswerte geführt sind und an dessen ersten Ausgang c der erste Eingang des Güte-Moduls 3 als Schnittstelle für die statistischen Maßzahlen und an dessen zweiten Ausgang d das Modellparameterschätz-Modul 4 mit implementierten Identifikationsgleichungssystem und der erste Eingang des Simulations-Moduls 5 mit dem implementierten mathematischen Insulin/Glukose-Stoffwechsel-Modell entsprechend der deutschen Patentschrift 277 819 geschaltet sind. Der dritte Ausgang e des Datenaufbereitungs-Moduls 2 liegt an den ersten Eingang des Komparator-Moduls 6. Der Ausgang f des Modellparameterschätz-Moduls 4 ist mit dem zweiten Eingang des Simulations-Moduls 5 verkoppelt, dessen Ausgang g an den zweiten Eingang des Komparator-Moduls 6 gelegt ist. Der erste Ausgang h des Komparator-Moduls 6 ist an das Modelleingangsprofil-Modul 7 geknüpft, welches ausgangsseitig an den dritten Eingang i des Simulations-Moduls 5 geführt ist. Das Abbruch-Modul 8 steuert über den dritten Eingang j das Komparator-Modul 6, dessen erster Ausgang k auf den zweiten Eingang des Güte-Moduls 3 und zweiter Ausgang l an das Output-Modul 9 gelegt sind. Der zweite Eingang des Output-Moduls 9 ist an den zweiten Ausgang m des Simulations-Moduls 5 geschaltet und liefert als Ergebnis die grafische Darstellung des Tagesprofils für die Blutzuckerkonzentration und die Wirkprofile für Insulin und Nahrung. Es wird beispielsweise angenommen, daß die in der Therapie bekannte Informationen Körpergröße, Körpergewicht, Basalbedarf an Insulin und Selbstkontrolldaten über einen Zeitraum xxx - zzz in einer adäquaten Form

Datum	Zeit	Insulinmenge/Typ		Nahrung	Blutzuckerwert
aaa	aaa	aaa	a	aaa	aaa
bbb	bbb	bbb	b	bbb	bbb
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
zzz	zzz	zzz	z	zzz	zzz

vorher bestimmt sind. Aus dieser Datengrundlage wird durch einen Suchalgorithmus ein für den betrachteten Zeitraum, z. B. [ccc .. ooo] ein charakteristisches Therapieregime durch das Datenaufbereitungs-Modul 2 selektiert und aus den dazugehörigen Blutzuckerkonzentrationswerten ein mittleres 24-Stunden Blutzuckerprofil berechnet.

Notwendige Patienteninformationen und charakteristisches Therapieregime mit Blutzuckertagesprofil :

Proband Mustermann : Körpergewicht 70 kg; Größe 1,70 m; 50% Basalbedarf an Insulin

# EP 0 834 825 A1

	Zeit	Menge	Insulintyp
Insulin:	7.00 Uhr	15 IE	Normal
	7.00 Uhr	14 IE	Basal
	13.00 Uhr	8 IE	Normal
	18.30 Uhr	13 IE	Normal
	22.30 Uhr	11 IE	Basal
	Zeit	Menge	
Nahrung:	7.00 Uhr	5 BE	
	11.00 Uhr	3 BE	
	13.00 Uhr	6 BE	
	18.30 Uhr	4 BE	
	Zeit	Mittelwert	Standardabweichung
Blutzuckerwerte:	6.00 Uhr	162 mg/dl	74 mg/dl
	7.00 Uhr	207 mg/dl	55 mg/dl
	8.00 Uhr	192 mg/dl	
	12.00 Uhr	102 mg/dl	15 mg/dl
	13.00 Uhr	100 mg/dl	20 mg/dl
	14.00 Uhr	79 mg/dl	35 mg/dl
	17.00 Uhr	114 mg/dl	15 mg/dl
	18.00 Uhr	193 mg/dl	88 mg/dl
	19.00 Uhr	126 mg/dl	26 mg/dl
	20.00 Uhr	148 mg/dl	93 mg/dl
	21.00 Uhr	119 mg/dl	
	22.00 Uhr	161 mg/dl	41 mg/dl
	23.00 Uhr	172 mg/dl	13 mg/dl
	24.00 Uhr	131 mg/dl	

Da in dem Simulations-Modul 5 ist das mathematische Modell des Glukose/Insulin-Stoffwechsels gemäß deutschen Patent 277 819 implementiert ist, ist es möglich, bei Kenntnis der Modellparameterwerte  $f$  und der Wirkprofile  $i$  für Insulin und Nahrung den Einfluß verschiedenster therapeutischer Maßnahmen wie zusätzliche Insulininjektionen oder Nahrungsaufnahmen auf den Blutzuckerkonzentrationsverlauf zu beschreiben und in Form von Tagesprofilen über 24 Stunden darzustellen.

Das Therapieregime  $d$  stellt den Eingang für das Modellparameterschätzung-Modul 4 dar.

Durch das erfindungsgemäße Identifikationsgleichungssystem werden unter der Annahme von festen Zeitkonstanten für die beiden Subsysteme Glukose und Insulin die individualspezifischen Modellparameterwerte  $f$  berechnet.

Auf den zweiten Eingang des Simulations-Moduls 5 sind initial die Standardwirkprofile  $i$  für Insulin und Nahrung geführt. Diese Standardprofile  $i$  werden für jede einzelne therapeutische Maßnahme mit der jeweiligen Menge, die durch das Therapieregime  $d$  auf den dritten Eingang des Simulations-Moduls 5 vorgegeben ist, bewertet. Anschließend werden diese einzelnen Wirkprofile zu zwei Summenprofilen, jeweils für Insulin und Nahrung, über 24 Stunden addiert.

Auf der Grundlage des Glukose/Insulin-Stoffwechsel-Modells wird im Simulations-Modul 5 unter Berücksichtigung der individualspezifischen Schätzung der Modellparameterwerte  $f$  der 24-Stunden Blutzuckerungsverlauf  $g$  für das individualspezifische charakteristische Therapieregime  $d$  berechnet und im Komparator-Modul 6 mit den zuvor gemittelten Blutzuckerwerten  $e$  verglichen. In Abhängigkeit von den Abbruchbedingungen Restquadratsumme/Godness of fit  $j$  aus dem Abbruch-Modul 8 und dem Vertrauensbereich der gemittelten Blutzuckerwerte  $e$  erfolgt im Modelleingangprofil-

Modul 7 eine Anpassung der anfänglich verwendeten Standardwirkprofile  $i$  für Insulin und Nahrung solange, bis die gesetzten Abbruchbedingungen  $j$  erfüllt sind. Im Falle eines Nichterreichens der Abbruchbedingungen  $j$  ist eine weitere Rückkopplung vom Komperator-Modul 6 zum Modellparameterschätz-Modul 4 vorzusehen, welche in Fig. 1. nicht dargestellt. Mit dieser Rückkopplung lassen sich im Bedarfsfall die einzelnen Modellparameterwerte dann iterativ anpassen. Im Output-Modul 9 stehen dann ein per Glukose-Insulin-Stoffwechsel-Modell berechneter, für den Patienten charakteristischer 24-Stunden-Blutzuckerkonzentrationsverlauf  $l$  sowie die dazugehörigen Wirkprofile  $m$  für Insulin und Nahrung in Form einer grafischen Darstellung gem. Fig. 2 zur Verfügung.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofile der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung und der Nahrungsresorption unter Anwendung des mathematischen Glukose/Insulin-Stoffwechsel-Modells mit den Zustandsgrößen zu dem Zeitverlauf der Blutzuckerkonzentrationsverlaufes  $x' = u + G_{\text{exg}}$ , der endogene Glukosebilanzgröße

$$u' = -(b_1 + b_2)u - b_3y + b_1(b_0 - G_{\text{exg}})$$

und  
der Insulinkonzentration

$$y' = -k_1y + I_{\text{exg}}$$

zur Simulation des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes, dadurch gekennzeichnet, daß aus einer Vielzahl vorhandener Blutzuckerselbstkontrolldaten eines an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, bestehend aus Zeitpunkt, Menge und Art der Insulinverabfolgung, Zeitpunkt und Menge der Nahrungsaufnahme und vorzugsweise mehr als vier diskrete Blutzuckerkonzentrationswerte innerhalb mindestens eines Tagesablaufes, durch einen Suchalgorithmus ein für seine Stoffwechselsituation charakteristisches Therapieregime, welches der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen in dieser Zeitphase angewendet hat, mit dem selektierten charakteristischen Therapieregime mittels eines Identifikationsgleichungssystems

$$b_1 = \text{BMI} \cdot \text{ID}_{\text{Basal}} / \text{ID}_{\text{Nahrung}} \cdot \text{GD} = \text{Verstärkungsfaktor für insulinunabhängigen Glukoseumsatz},$$

$$b_3 = b_2 \cdot k_1 \cdot \text{GD} / \text{ID}_{\text{Nahrung}} = \text{Insulin / Glukose-Wirkfaktor},$$

$$b_0 = \text{ID}_{\text{Basal}} \cdot b_3 / b_1 / k_1 = \text{endogene Glukoseproduktion},$$

mit

BMI = Body Mass Index,  
ID<sub>Basal</sub> = Basalbedarf an Insulin,  
ID<sub>Nahrung</sub> = Bedarf an Insulin zur Kompensation der Nahrung,  
GD = aufgenommene Nahrung,

und der Zeitkonstante  $k_1$  des Insulinsubsystems und der Zeitkonstante  $b_1 + b_2$  des Glukosesubsystems, vorzugsweise die Standardparameter  $b_0, b_1, b_2, b_3, k_1$  des Glukose/Insulin-Stoffwechsel-Modells berechnet werden, daß danach mit diesen ermittelten Modellparametern auf der Grundlage desselben Modells eine Simulation des Blutzuckerkonzentrationsverlaufes des Tagesprofils mit Standardprofil von Insulinwirkung und Nahrungsresorption erfolgt, daß der gemessene und der simulierte Blutzuckerkonzentrationsverlauf verglichen wird, daß in Abhängigkeit des Vergleichsergebnisses dieser beiden Blutzuckerkonzentrationsverläufe die Wirkprofile für Insulin und Nahrung iterativ angepaßt werden und danach als Eingangsgrößen für eine modellgestützte Simulation des individualspezifischen Blutzuckerkonzentrationsverlaufes dienen und daß der endgültige Blutzuckerkonzentrationsverlauf gefunden ist, wenn die vorgegebenen Abbruchbedingungen erfüllt sind.

2. Anordnung zur Bestimmung individualspezifischer Tagesprofilen der Blutzuckerkonzentration, der Insulinwirkung

und der Nahrungsresorption, bestehend aus einem Mikrorechner, dadurch gekennzeichnet, daß an der Eingangsschnittstelle Daten vorzugsweise aus diabetologischen Managementsystemen und / oder Blutzuckerselbstkontrolltagebüchern der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen über ein Input-Modul (1) an ein Datenaufbereitungs-Modul (2) geführt sind, welches nach Klassifikation mittels eines Auswertalgorithmus aus den bereitgestellten Daten von Therapieregimen (a), bestehend aus den Zeitpunkten der Insulininjektionen, der verabfolgten Insulinmengen und Insulinformulation, den Zeitpunkten der Nahrungsaufnahme, und Daten der zu den Therapieregimen dazugehörigen einzelnen Blutzuckerkonzentrationswerten (b) von seinem ersten Ausgang (c) das im jeweiligen betrachteten Zeitabschnitt der Stoffwechselsituation des an Diabetes mellitus erkrankten Menschen angepaßten charakteristischen individualspezifischen Therapieregime (d) mit den dazu gehörigen Blutzuckerselbstkontrollwerten zur Beschreibung der Güte dieses Therapieregimes anhand von Maßzahlen der deskriptiven Statistik an den ersten Eingang eines Güte-Moduls (3), von seinem zweiten Ausgang (d) die Information über das individualspezifische Therapieregime sowohl an den Eingang eines Modellparameterschätz-Modul (4) als auch an den ersten Eingang eines Simulations-Moduls (5) liefert und mit seinem dritten Ausgang an den ersten Eingang (e) eines Komparator-Moduls (6) gelegt ist, daß der Ausgang des Modellparameterschätz-Modul, welches auf der Grundlage eines Identifikationsgleichungssystems die Modellparameter  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $k_1$  des physiologischen Glukose/Insulin-Stoffwechsel-Modells schätzt, an den zweiten Eingang (f) des Simulation-Moduls gelegt ist, daß das der erste Ausgang des Simulations-Moduls, in dem die modellgestützte Berechnung des simulierten Blutzuckerkonzentrationsverlaufes mittels implementierten mathematischen Insulin/Glukose-Stoffwechsel-Modells und unter Anwendung der zuvor ermittelten Modellparameter erfolgt, mit dem zweiten Eingang (g) des Komparator-Moduls verknüpft ist, daß das Komparator-Modul den gemessenen (e) und den simulierten (g) Blutzuckerkonzentrationsverlauf vergleicht und von seinem ersten Ausgang (h) eine Rückkopplungsschleife über ein Modelleingangsprofil-Modul (7), in dem in Abhängigkeit vom Vergleichsergebnis die Wirkprofile, ausgehend von den Standardprofilen für Insulin und Nahrung, iterativ angepaßt und zur erneuten Berechnung des individualspezifischen Blutzuckerkonzentrationsverlaufes im Simulations-Modul bereit gestellt sind, daß das Komparator-Modul über seinen dritten Eingang (j) von einem Abbruch-Modul (8) mittels den Abbruchbedingungen entsprechend minimaler Restquadratsumme zwischen charakteristischen Blutzuckerkonzentrationsverlauf charakteristischen Blutzuckerkonzentrationswerten, Tagesprofilen und simulierten Blutzuckerkonzentrationsverlauf gesteuert ist, daß der erste Ausgang (k) des Komparator-Moduls das Signal zur Bewertung der Güte an das Güte-Modul liefert und der zweite Ausgang (l) des Komparator-Moduls mit dem ersten Eingang eines Output-Moduls (9) verknüpft ist, welches bei Erfüllung der vorgegebenen Abbruchbedingungen die per Glukose/Insulin-Stoffwechsel-Modell berechneten individualspezifischen Tagesprofile für die Blutzuckerkonzentration und die vom dritten Ausgang (m) des Simulator-Moduls bereitgestellten individualspezifischen Tagesprofile der Insulinwirkung und Nahrungsresorption in grafischer Darstellung liefert.

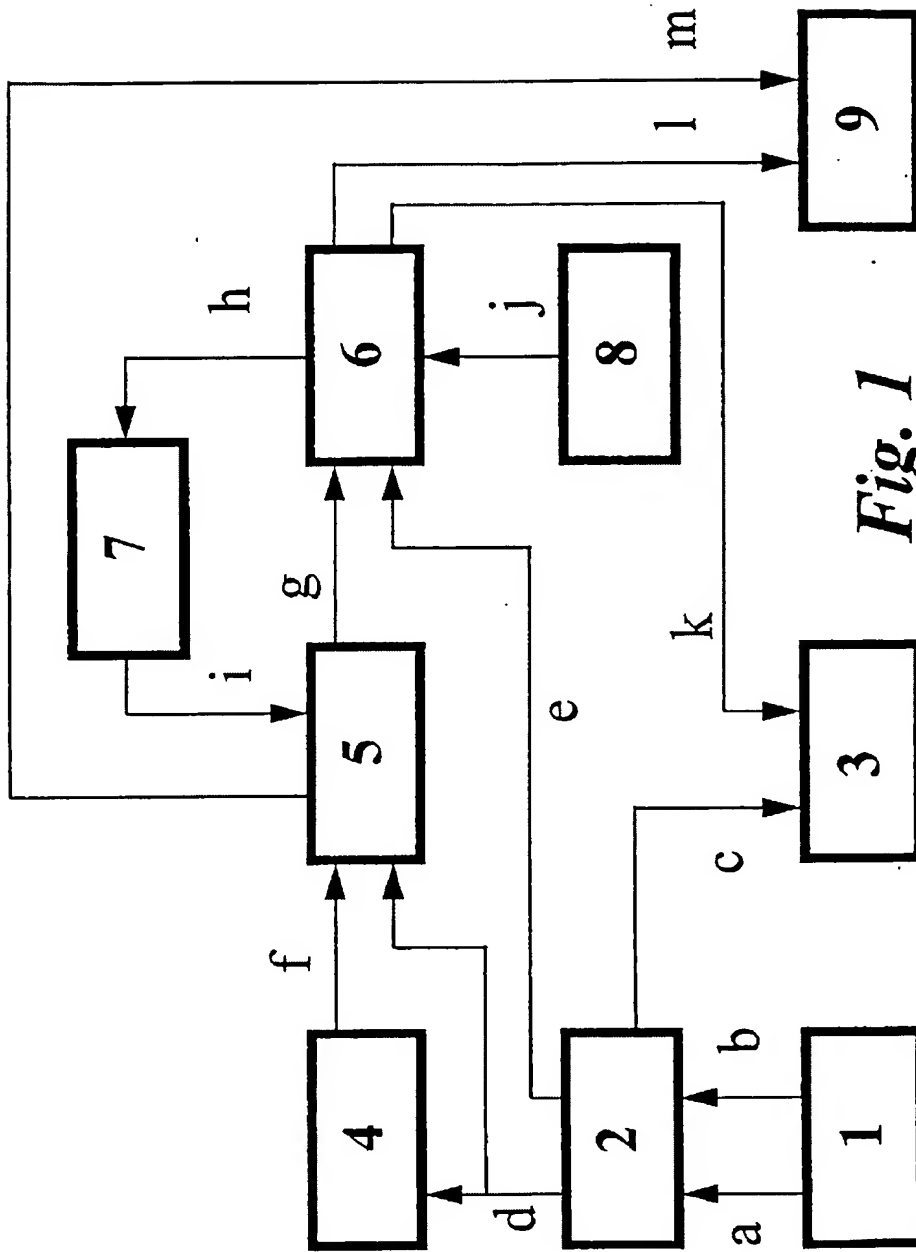
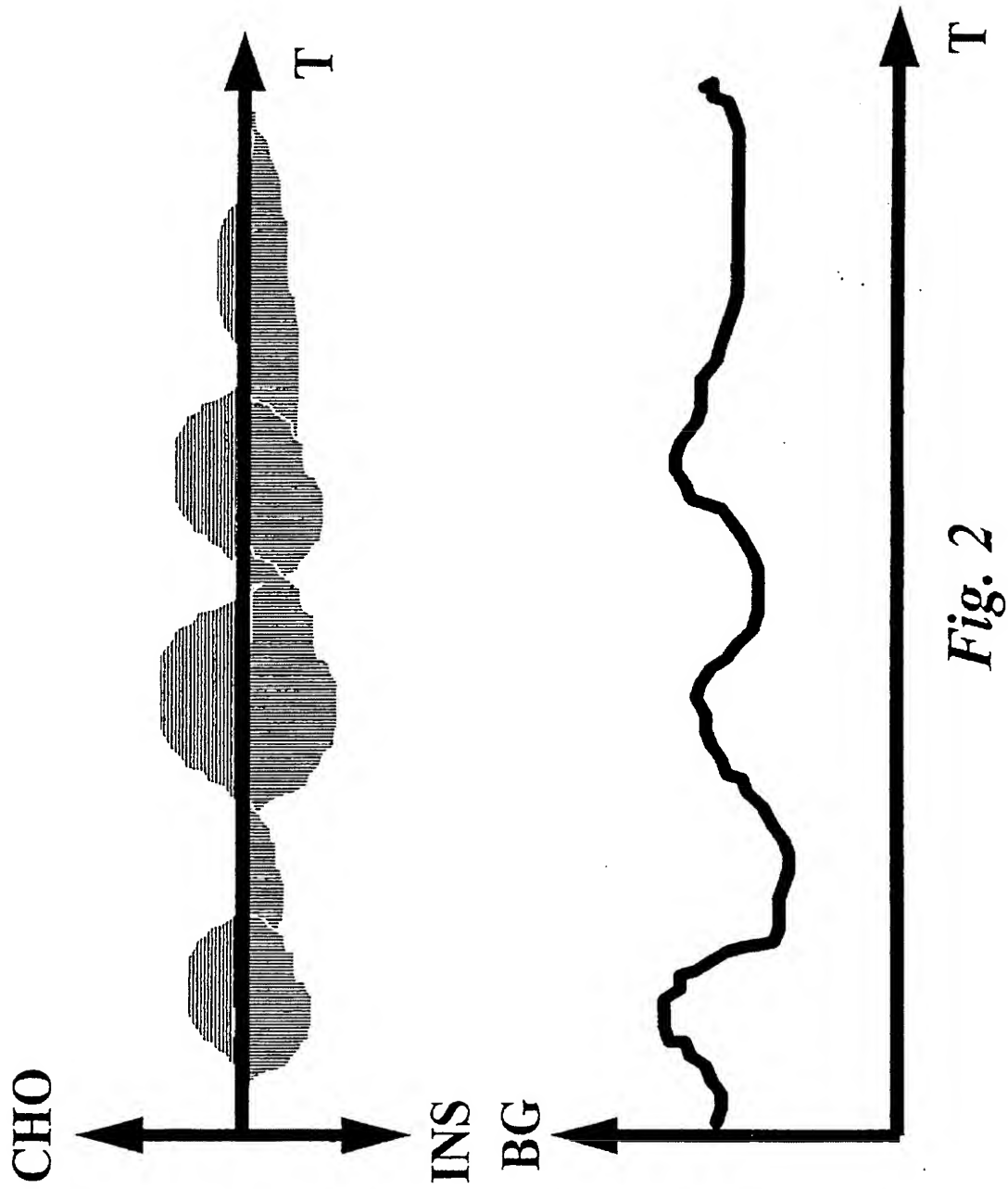


Fig. 1







Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 25 0234

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	LEHMANN E D ET AL: "An integrated approach for the computer-assisted treatment of diabetic patients on insulin" MEDICAL INFORMATICS, APRIL-JUNE 1992, UK, Bd. 17, Nr. 2, ISSN 0307-7640, Seiten 105-123, XP002052427 * Seite 105, Zeile 1 - Seite 118, Zeile 2; Abbildungen 1-7 *	1,2	G06F19/00 A61B5/00
A	DEUTSCH T ET AL: "UTOPIA: a consultation system for visit-by-visit diabetes management" MEDICAL INFORMATICS, OCT.-DEC. 1996, TAYLOR & FRANCIS, UK, Bd. 21, Nr. 4, ISSN 0307-7640, Seiten 345-358, XP002052428 * das ganze Dokument *	1.2	
A	FISHER M E ET AL: "Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics" IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, APRIL 1989, USA, Bd. 36, Nr. 4, ISSN 0018-9294, Seiten 479-486, XP002052429 * Seite 479, linke Spalte, Zeile 1 - Seite 484, rechte Spalte, Zeile 7; Abbildungen 1,2 *	1,2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			G06F
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 19. Januar 1998	Prüfer Schenkeis, P
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 (3.12.92) (PMT/03)



Europäisches  
Patentamt



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 25 0234

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	<p>ANDREASSEN S: "Model-based biosignal interpretation"</p> <p>METHODS OF INFORMATION IN MEDICINE, MARCH 1994, GERMANY.</p> <p>Bd. 33, Nr. 1, ISSN 0026-1270, Seiten 103-110, XP002052430</p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>* Seite 106, rechte Spalte, Zeile 1 - Seite 108, rechte Spalte, Zeile 22; Abbildungen 1-3 *</p> <p>---</p>	1,2	
A	<p>RUTSCHER A ET AL: "KADIS: model-aided education in type I diabetes"</p> <p>COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE, JAN. 1994, NETHERLANDS, Bd. 41, Nr. 3-4, ISSN 0169-2607, Seiten 205-215, XP002052431</p> <p>* Seite 205, linke Spalte, Zeile 1 - Seite 208, rechte Spalte, Zeile 24; Abbildungen 1-5 *</p> <p>-----</p>	1.2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG		19. Januar 1998	Schenkels, P
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>.....</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p>			

EPO FORM 1503 03 12 (P44C03)

## Method and device for the individual-specific adaption of a simultion model for the determination of the daily profiles of blood sugar concentration, the insulin effect and the food absorption

Patent Number: EP0834825  
Publication date: 1998-04-08  
Inventor(s): RUTSCHER ALEXANDER DIPL-ING (DE); SALZSIEDER ECKHARD DR (DE)  
Applicant(s): RUTSCHER ALEXANDER DIPL ING (DE); SALZSIEDER ECKHARD DR (DE)  
Requested Patent:  EP0834825, B1  
Application Number: EP19970250234 19970811  
Priority Number(s): DE19961034577 19960827  
IPC Classification: G06F19/00; A61B5/00  
EC Classification: G06F19/00A2  
Equivalents:  DE19634577  
Cited Documents:

---

### Abstract

---

A process for measuring blood sugar concentrations in individual patients over a fixed time period, usually twenty-four hours, allows determination of specific patient profiles. The effect of the administration of a sub-cutaneous insulin and of foodstuff resorption can then be measured based on a mathematical model of the glucose/insulin/substance change through a differential equalising system. By the use of this simple process and algorithm the individual diabetic's blood sugar and insulin dynamics can be defined. Variations from this usual profile can then be more easily detected, leading to better diabetes management.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**